

## Синтез новых тиопроизводных 2(5H)-фуранона в реакциях с S,S-бинуклеофильными реагентами

Ежова А.С.,<sup>\*а</sup> Курбангалиева А.Р.,<sup>а</sup> Лодочникова О.А.,<sup>б</sup> Бердников Е.А.,<sup>а</sup> Чмутова Г.А.<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Химический институт им. А.М. Бутлерова Казанского(Приволжского) федерального университета, ул. Кремлевская, 18, г. Казань. Факс: 843 233 7416; тел: 843 233 7462; E-mail: AnnEzhova@gmail.com

<sup>б</sup> Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН, ул. ак. Арбузова, 8, г. Казань. Факс: 843 273 2253; тел: 843 272 7573; E-mail: lod\_olga@mail.ru

Изучены реакции 5-гидрокси-3,4-дихлор-2(5H)-фуранона и его 5-алкоксипроизводных с серосодержащими бинуклеофильными реагентами в условиях кислотного и основного катализа. В реакциях мукохлорной кислоты и ее псевдоэфиров с пропан-1,3-дитиолом и 1,2-бензодиметантиолом, проводимых в присутствии триэтиламина, получены новые бис-тиоэфиры «мостикового» строения с серосодержащей цепочкой, соединяющей два лактонных фрагмента по атомам углерода C<sup>4</sup>. В условиях кислотного катализа образуются аналогичные соединения, в молекулах которых два фураноновых цикла связаны по атомам углерода C<sup>5</sup>. В реакции с 1,2-бензодиметантиолом выделен неожиданный гетероцикл трициклического строения. Гидролиз 1,2-бис[(3-хлор-5-метокси-2(5H)-фуранон-4-ил)тио]этана привел к новому бис-тиоэфир со свободными гидроксильными группами у атомов углерода C<sup>5</sup> в обоих фураноновых фрагментах.

### Введение

Соединения, содержащие ненасыщенный  $\gamma$ -лактонный цикл играют важную роль в органической химии как в теоретическом, так и в прикладном аспектах. Структурные фрагменты этих пятичленных кислородсодержащих гетероциклов входят в состав многих важных природных биологически активных веществ, таких как клавацин, пеницилловая кислота, витамин С, стероиды, а также синтетические лекарственные вещества<sup>1-4</sup>.

В настоящее время важнейшим фактором, стимулирующим развитие химии производных 2(5H)-фуранонов, является высокий химический потенциал, позволяющий получать на их основе разнообразные по структуре вещества, в том числе и новые типы гетероциклических соединений. Одним из наиболее доступных и реакционноспособных представителей класса 2(5H)-фуранонов является мукохлорная кислота (5-гидрокси-3,4-дихлор-2(5H)-фуранон, далее МХК). В силу кольчато-цепной таутомерии и наличия целого ряда реакционных центров молекула мукохлорной кислоты широко используется в качестве эффективного строительного блока в синтезе разных продуктов, обладающих практически полезными свойствами<sup>5</sup>. Данный гетероцикл способен вступать в реакции с нуклеофильными и электрофильными реагентами, которые протекают как с сохранением лактонного цикла, так и с его раскрытием.

Направление процессов с нуклеофильными агентами часто определяется условиями, в которых эти реакции проводятся (растворитель, температура, рН среды, соотношение реагентов, присутствие катализаторов, длительность проведения синтеза). В зависимости от условий нуклеофильное замещение может проходить у разных электронодефицитных атомов углерода лактонного кольца (C<sup>3</sup>, C<sup>4</sup>, C<sup>5</sup>). Использование в качестве реагентов

бинуклеофильных молекул позволяет значительно расширить синтетические возможности МХК и конструировать новые типы гетероциклов.

Ранее в нашей исследовательской группе были подробно изучены реакции МХК и ее 5-алкоксипроизводных с тиофенолами<sup>6</sup>, 2-меркаптоэтанолам<sup>7</sup> и 2-меркаптоуксусной кислотой<sup>8</sup> в различных условиях. Использование в качестве бинуклеофильного реагента этан-1,2-дитиола позволило получить большой круг серосодержащих соединений на базе фуранона разного структурного типа<sup>9</sup>, при этом во всех реакциях обе SH-группы реагента проявляли нуклеофильную активность и продукты со свободной тиольной группой не были зафиксированы.

Данной работой мы продолжаем исследования в области синтеза, изучения строения и свойств новых тиопроизводных фуранонового ряда. Проведено сравнительное изучение реакций МХК и некоторых ее производных с различными S,S-бинуклеофильными реагентами (этан-1,2-дитиол, пропан-1,3-дитиол, 1,2-бензодиметантиол), получены и охарактеризованы новые гетероциклы, содержащие  $\gamma$ -лактонный фрагмент.

### Результаты и обсуждение

В качестве исходных соединений в данной работе были выбраны МХК **1** и ее 5-алкоксипроизводные **2-4**, которые получали при длительном нагревании МХК с избытком соответствующего спирта в присутствии каталитических количеств концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в бензоле<sup>10</sup> (схема 1). Далее в соответствии с разработанной в нашей научной группе методикой<sup>9</sup>, получены бис-тиоэфиры **5** и **6** «мостикового» строения с -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-цепочкой, соединяющей два фрагмента 2(5H)-фуранона по атомам углерода C<sup>4</sup> (схема 1). Реакции проводили при кипячении в ацетоне эфиров **2** и **4** с

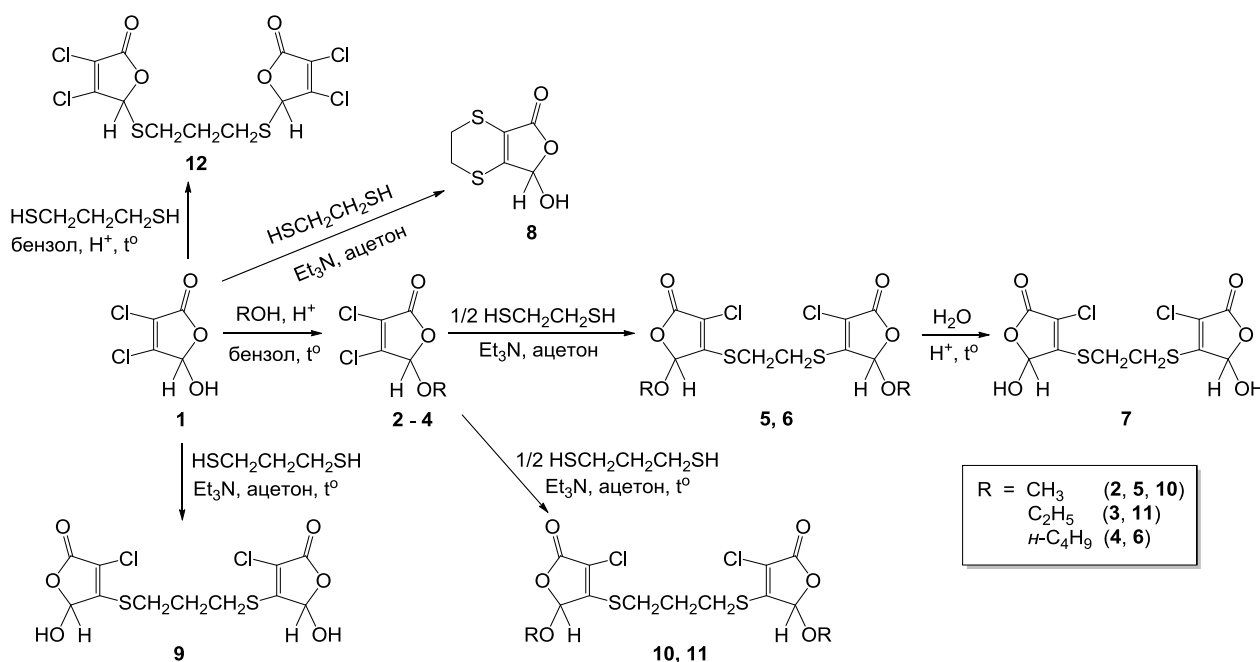


Схема 1. Реакции мукохлорной кислоты **1** и ее 5-алкоксипроизводных **2-4** с этан-1,2-дитиолом и пропан-1,3-дитиолом.

этан-1,2-дитиолом в присутствии триэтиламина в соотношении 2:1:2. Конечные продукты очищали и выделяли в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии на силикагеле и получали бесцветные твердые вещества. ЯМР  $^1\text{H}$  спектры реакционных смесей свидетельствуют об образовании двух диастереомеров *бис*-тиоэфиров **5** и **6** в соотношении 1:1. На это указывает наличие двух синглетов метиновых протонов у атома углерода  $\text{C}^5$  в области 6.33-6.38 м.д.

Далее мы заинтересовались возможностью проведения реакции гидролиза *бис*-тиоэфира **5** с целью получения родственного соединения со свободной гидроксильной группой у атома углерода  $\text{C}^5$  в двух фрагментах фуранона. Мы полагаем, что данное соединение может быть использовано в последующих реакциях нуклеофильного замещения ОН-группы на серосодержащие фрагменты, в том числе сопровождающихся циклизацией.

Реакцию проводили при длительном кипячении *бис*-тиоэфира **5** в воде в присутствии каталитических количеств конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и с выходом 80% выделяли соединение **7** в виде бесцветного кристаллического вещества (схема 1). В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре соединения **7**, зарегистрированном в ацетоне- $d_6$ , метиленовые протоны  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ -фрагмента образуют АА'ВВ' спиновую систему и представлены уширенным синглетом в области 3.71 м.д. вследствие очень малой неэквивалентности диастереотопных протонов. В области 6.50 м.д. наблюдается дублет метинового протона при  $\text{C}^5$  с  $^3J_{\text{HH}} = 8.7$  Гц. Сигнал ОН группы проявляется в более слабом поле при 7.41 м.д. в виде дублета с  $^3J_{\text{HH}} = 8.7$  Гц. Согласно данным РСА соединение **7** кристаллизуется в виде кристаллогидрата состава 1:3. Вокруг центральной связи С-С наблюдается трансoidная конформация, в ее стабилизации принимают участие две молекулы воды. В кристалле в целом наблюдается

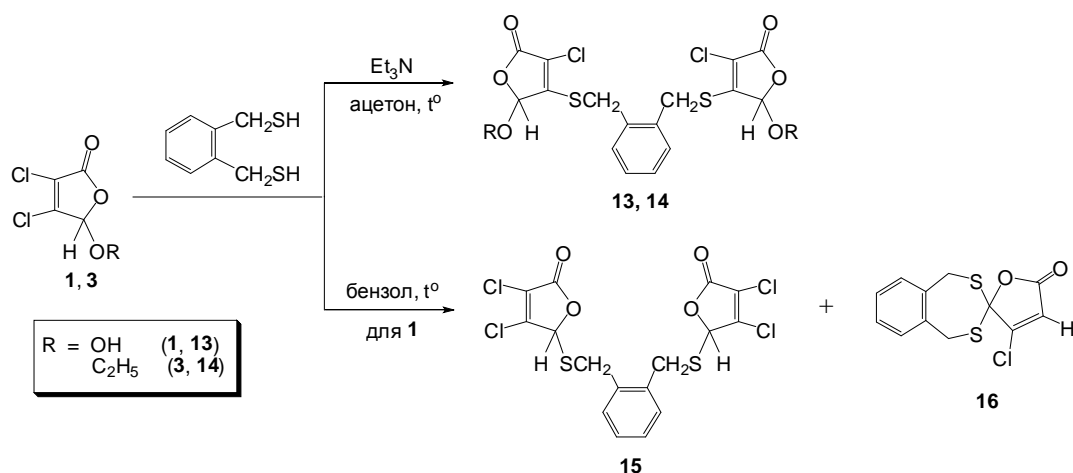
разветвленная система водородных связей, в которой принимают участие атомы водорода ОН групп, атомы кислорода  $\text{C}=\text{O}$  групп и молекулы воды (рис. 1а).

Соединение **7** получено нами впервые. Его образование следовало бы ожидать в реакциях МХК **1** с этан-1,2-дитиолом в условиях основного катализа, по аналогии с тем, что ее 5-алкоксипроизводные дают в тех же самых условиях родственные *бис*-тиоэфиры, например **5** и **6**. Однако ранее было показано<sup>9</sup>, что сама МХК **1** в реакциях, проводимых в ацетоне в присутствии триэтиламина, дает сернистый конденсированный бицикл **8** - продукт замещения обоих атомов хлора у атомов  $\text{C}^3$  и  $\text{C}^4$  лактонного цикла.

В литературе не описаны реакции 2(5*H*)-фуранонов с пропан-1,3-дитиолом и 1,2-бензодиметантиолом, с которыми можно было бы ожидать аналогичные синтетические результаты, что и с этан-1,2-дитиолом в идентичных условиях.

Взаимодействие МХК **1** с пропан-1,3-дитиолом в присутствии триэтиламина как основания (при соотношениях реагентов 2:1:2 и 1:1:1) идет с образованием *бис*-тиоэфира **9** «мостикового» строения с  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$  цепочкой, соединяющей два фрагмента 2(5*H*)-фуранона по атомам углерода  $\text{C}^4$ . Соединение **9** получено в виде смеси двух диастереомеров и представляет собой вязкую жидкость, не кристаллизующуюся при стоянии и при замораживании. Родственные *бис*-тиоэфиры **10** и **11** получены из метилового **2** и этилового **3** псевдоэфиров МХК в аналогичных экспериментальных условиях (схема 1).

Реакция этого же *S,S*-бинуклеофила с МХК **1**, проводимая в условиях кислотного катализа, как и в случае ароматических тиолов<sup>6</sup>, идет с замещением ОН группы у атома углерода  $\text{C}^5$ . Реакцию проводили



**Схема 2.** Реакции мукохлорной кислоты **1** и фуранона **3** с 1,2-бензодиметантиолом.

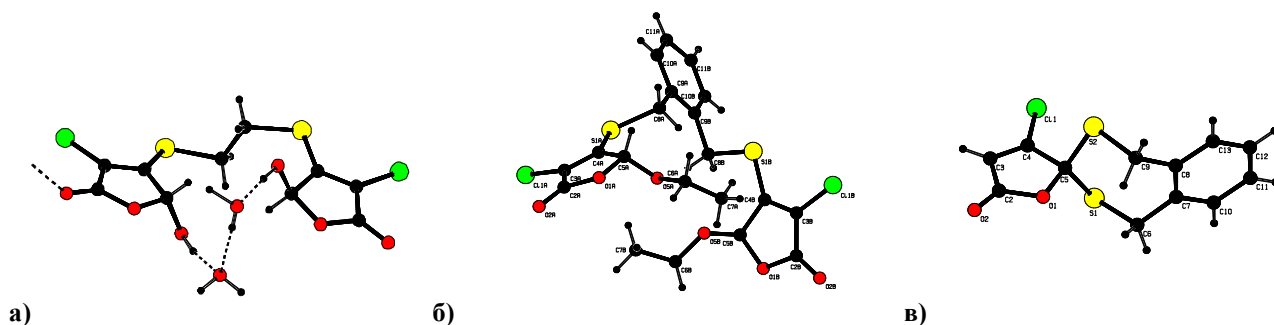
при кипячении МХК **1** с пропан-1,3-дитиолом в бензоле в присутствии каталитических количеств конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и после разработки реакционной смеси методом колоночной хроматографии на силикагеле выделяли единственный продукт **12** «мостикового строения» иного типа, в молекуле которого два лактонных фрагмента связаны посредством цепочки по атомам углерода  $\text{C}^5$  (схема 1).

Использование в реакциях 1,2-бензодиметантиола, молекула которого имеет более «жесткий» углеродный скелет, представляло особый интерес в связи с возможностью получения новых типов серосодержащих гетероциклических соединений. При длительном кипячении МХК **1** и ее этилового псевдоэфира **3** в атмосфере аргона с 1,2-бензодиметантиолом в присутствии триэтиламина (соотношение 2:1:2) с выходами 60% и 75% получены *бис*-тиоэфиры **13** и **14** в виде смеси двух диастереомеров (схема 2). В случае соединения **14** методом дробной перекристаллизации нами были разделены и охарактеризованы *мезо* и *dl* диастереомеры. На рисунке 1б представлена геометрия молекулы *dl* формы *бис*-тиоэфира **14**. Интересно отметить, что в молекуле соединения **14** присутствует два типа диастереотопных метиленовых протонов. Одни входят в состав этокси-группы как АВ часть  $ABX_3$  спиновой системы, которая представлена в ЯМР  $^1H$  спектре мультиплетом с неэквивалентностью диастереотопных  $CH_2$  протонов  $\Delta\delta_{AB}=0.03$  м.д. Второй тип диастереотопных метиленовых протонов присутствует в  $-S-CH_2-Ar-CH_2-S-$  фрагменте

соединения **14** и в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  проявляется в виде АВ-квадруплета с несколько большей неэквивалентностью диастереотопных протонов ( $\Delta\delta_{\text{AB}}=0.07$  м.д.).

Интересный результат получен в реакции МХК **1** с 1,2-бензодиметантиолом в условиях кислотного катализа. После разделения реакционной смеси методом колоночной хроматографии нами были выделены два разных продукта в соотношении 10:1. Преобладающим продуктом является ожидаемый *бис*-тиоэфир «мостикового» строения **15** в виде смеси диастереомеров, он представляет собой вязкую жидкость, которую перевести в кристаллическое состояние не удалось. Второе выделенное кристаллическое вещество **16** по данным методов ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии и РСА (рис. 1в) имеет неожиданное трициклическое строение, в молекуле которого атом хлора в третьем положении лактонного цикла замещен на атом водорода. Аналоги подобных структур в литературе не описаны, нами предложена возможная механистическая схема образования нового гетероцикла **16**. Особенностью спектра ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **16** является большое значение неэквивалентности диастереотопных метиленовых протонов у атомов серы ( $\Delta\delta_{\text{AB}}=0.85$  м.д.).

Таким образом, сравнивая поведение МХК **1** в реакциях с тремя изученными *S,S*-бинуклеофилами (схемы 1 и 2) в разных условиях, необходимо отметить некоторые отличия. В присутствии триэтиламина как основания МХК **1** в реакции с этан-1,2-дителиолом дает бицикл **8**<sup>9</sup>, тогда как в



**Рис. 1.** Молекулярная структура соединений: а) **7**, б) *dl*-формы **14**, в) **16** в кристалле.

реакциях с другими реагентами образуются исключительно *бис*-тиоэфиры **9** и **13**. В условиях кислотного катализа взаимодействие всех трех реагентов с МХК **1** приводит к образованию *бис*-тиоэфиров, в молекулах которых два лактонных цикла связаны посредством серосодержащей цепочки по атомам углерода C<sup>5</sup>. Однако в реакции с этан-1,2-дитиолом<sup>9</sup> также выделено производное акриловой кислоты HOOC-CHCl=CHCl-CH(SCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, а 1,2-бензодиметантиол в качестве минорного продукта дает трициклическое соединение **16**.

### Экспериментальная часть

**Общая методика проведения реакций в основной среде.** В плоскодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали раствор 14.0 ммоль фуранона **4** в 30 мл ацетона. При интенсивном перемешивании медленно добавляли 7.0 ммоль этан-1,2-дитиола, а затем раствор 14.0 ммоль триэтиламина в 10 мл ацетона. Реакционную смесь кипятили, при этом наблюдали образование белого осадка (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N·HCl. Контроль за окончанием реакции осуществляли методом ТСХ. Осадок соли фильтровали, промывали холодным ацетоном. Фильтрат досуха вакуумировали на водоструйном насосе, полученный желтый маслянистый остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – ацетон-толуол (1:6)). После вакуумирования основной фракции и последующей перекристаллизации из тетрахлорметана получали белый кристаллический осадок *бис*-тиоэфира **6** в виде смеси двух диастереомеров. Аналогично получали соединения **5**, **9-11**, **13**, **14**.

**Метод синтеза бис-тиоэфира 7.** В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещали 0.12 г (0.31 ммоль) соединения **5**, 12 мл (0.67 моль) воды и 0.04 мл (0.2 ммоль) концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь кипятили 14 часов. После охлаждения реакционной смеси получали бесцветные кристаллы, которые перекристаллизовывали из воды. Выход 80% (0.09 г). T<sub>пл</sub> = 138-152°C.

**Общая методика проведения реакций МХК с дитиолами в присутствии концентрированной серной кислоты.** В круглодонной колбе на 100 мл, снабженной насадкой Дина-Старка и обратным холодильником, растворяли 10 ммоль МХК **1** и 10 ммоль пропан-1,3-дитиола в 40 мл абсолютного бензола. К полученному раствору добавляли 0.05 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь кипятили, об окончании реакции судили с помощью метода ТСХ. Бензольный раствор промывали водой в делительной воронке от H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> до нейтральной реакции, сушили над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель досуха отгоняли на водоструйном насосе и получали желтую вязкую жидкость, которую очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – ацетон-толуол (1:6)).

### Библиографический список

- 1 Аветисян А.А., Дангян М.Т. // *Успехи химии*. **1977**. Т. 46. № 7. С. 1250.
- 2 Rao Y.S. // *Chemical Reviews*. **1964**. V. 64. № 4. P. 353.
- 3 Rao Y.S. // *Chemical Reviews*. **1976**. V. 76. № 5. P. 625.
- 4 Knight D.W. // *Contemporary Organic Synthesis*. **1994**. V. 1. P. 287.
- 5 Bellina F., Rossi R. // *Current Organic Chemistry*. **2004**. V. 8. P. 1089.
- 6 Kurbangalieva A.R., Devyatova N.F., Bogdanov A.V., Berdnikov E.A., Mannafov T.G., Krivolapov D.B., Litvinov I.A., Chmutova G.A. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, and Related Elements*. **2007**. V. 182. P. 607.
- 7 Десяткова Н.Ф., Косолапова Л.С., Курбангалиева А.Р., Бердников Е.А., Лодочникова О.А., Литвинов И.А., Чмутова Г.А. // *Журнал органической химии*. **2008**. Т. 44. Вып. 8. С. 1237.
- 8 Курбангалиева А.Р., Десяткова Н.Ф., Косолапова Л.С., Лодочникова О.А., Бердников Е.А., Литвинов И.А., Чмутова Г.А. // *Известия АН, Серия химическая*. **2009**. № 1. С. 126.
- 9 Kurbangalieva A.R., Lodochnikova O.A., Devyatova N.F., Berdnikov E.A., Gnezdilov O.I., Litvinov I.A., Chmutova G.A. // *Tetrahedron*. **2010**. V. 66. № 52. P. 9945.
- 10 Mowry D.T. // *Journal of the American Chemical Society*. **1950**. V. 72. № 6. P. 2535.